

Hormonsko nadomjesno liječenje i kardiovaskularna bolest

dr. sc. Goran Krstaić

Poliklinika za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju, Zagreb

Suprotno kliničkim studijama koje govore u prilog učinkovitosti HNL-a u otklanjanju simptoma koronarnih bolesti, podaci iz studije Women's Health Initiative (WHI) ukazuju na mogući nepovoljan učinak na kardiovaskularnu bolest povezan s primjenom HNL-a. Iako su rezultati studije WHI značajni, potrebno ih je postaviti u širi kontekst. Za optimalnu objektivizaciju procjene rezultata studije potrebno je razmotriti razdoblje u kojem je liječenje započeto, profil bolesnica, te poglavito tip i dozu primijenjenoga HNL-a

Kardiovaskularna je bolest vodeći uzrok pobola i smrtnosti u žena u postmenopauzi u suvremenu svijetu.¹ Svjetski su stručnjaci suglasni kako je HNL najbolje rješenje za olakšanje vazomotornih simptoma, a mnoge su opservacijske i kliničke studije pokazale kako HNL može štititi od KVB.^{2,3} No, suprotno tim studijama, podaci iz studije *Women's Health Initiative* (WHI) ukazali su na mogući nepovoljan učinak na kardiovaskularnu bolest povezan s primjenom HNL-a.^{4,5} Iako su rezultati studije WHI značajni, potrebno ih je postaviti u širi kontekst. Za optimalnu objektivizaciju procjene rezultata studije potrebno je razmotriti razdoblje u kojem je liječenje započeto, profil bolesnica, te poglavito tip i dozu primijenjenoga HNL-a. Pregled velikoga broja podataka omogućava dobar probir i individualan pristup potrebama žena za HNL-om, koje onda može polučiti povoljne učinke uz istodobno smanjenje rizika.

Učinkovitost i mogući rizici HNL-a

Sa starenjem u žena čak i bez dokumentiranoga koronarnog događaja nastaje značajna ateroskleroza. Mnoge su godine istraživači naglašavali životnu ulogu estrogena u regulaciji razine lipida, funkcije endotela i dilatacije koronarnih arterija. Opservacijske studije ukazuju kako se u žena u postmenopauzi primjenom HNL-a usporava proces ateroskleroze te učestalost kardiovaskularnog pobola, što navodi na zaštitni učinak HNL-a. To je potvrđeno u metaanalizi epidemioloških studija, u kojoj je pronađeno 35-50-postotno smanjenje učestalosti KVB uz primjenu HNL-a.⁶ Randomizirano kontrolirano ispitivanje nazvano *Prevention of Atherosclerosis Trial* (EPAT) iz 2001. također je pokazalo smanjenje napredovanja ateroskleroze u žena koje su uzimale 1 mg 17-beta estradiola.⁷ Također i randomizirano ispitivanje PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*) otkrilo je povoljan učinak HNL-a na koncentracije HDL-kolesterola, ukazujući na smanjenje učestalosti KVB uz primjenu HNL-a.⁸ Čini se kako najveću korist imaju mlade žene koje su počele uzimati HNL blizu nastupa menopauze. Taj je trend dodatno potvrđen u ispitivanju *Nurses' Health Study* (NHS).⁹ U njemu je populacija ispitivanih žena bila mlađa i vitkija nego u studiji WHI, i u nje je primjenom HNL-a postignuto smanjenje učestalosti koronarne bolesti srca za 30 posto. I dok su u studiji *Heart and Oestrogen/Progestagen Replacement Study* (HERS II) pronađene minimalne razlike između liječene skupine i skupine koja je dobivala placebo, istraživači su zaključili kako je sprječavanje kardiovaskularne bolesti moglo biti mnogo uspješnije da je HNL započeto ranije u menopauzi.¹⁰ To je potvrđeno i u animalnim pokusima (na majmunima).¹¹ Kada je HNL započeto odmah nakon odstranjenja jajnika, postignuto je smanjenje koronarne ateroskleroze za

50-70 posto, no odgađanje od čak samo dvije godine poništilo je taj povoljan učinak. Ukoliko postoje drugi rizični čimbenici kardiovaskularnoga rizika, taj učinak može biti pogoršan.

Uspoređujući rezultate tih studija s rezultatima studije WHI, važno je razmotriti prosječan klinički profil bolesnica iz te studije. U njoj je prosječna dob bolesnica bila 63 godine, mnogo viša nego u tipičnih bolesnica, a 75 posto uključenih žena nikada prije nisu uzimale HNL. Iako ih istraživači nazivaju "zdravim ženama", 34 posto njih bilo je prekomjerne tjelesne težine, 36 posto bolovalo je od hipertenzije, dok ih je 50 posto bilo bivših ili sadašnjih pušača. Neki stručnjaci predmnijevaju kako je i prije početka primjene HNL-a u studiji u žena postojala značajnija ateroskleroza, koja je sprječavala povoljan učinak HNL-a.¹² Također, postoji mogućnost da je kod žena koje nisu liječene statinima, a u sprezi s visokom dozom HNL-a, došlo do destabilizacije aterosklerotičkog plaka (vulnerabilni plak), što je u konačnici moglo dovesti do neželjenih koronarnih zbivanja.¹³ To može objasniti činjenicu zašto se glavni neželjenih učinaka na srcu u studiji WHI dogodila tijekom prve dvije godine, da bi potom zbivanja bila odgovarajuća skupini koja je dobivala placebo.¹⁴ U ispitivanju *Nurses' Health Study*, analiza podskupina žena u kojih je prethodno dokumentirana koronarna bolest, pokazala je povećanje broja kardiovaskularnih događaja tijekom prve dvije godine, uz smanjenje broja koronarnog incidenta i smanjenje smrtnosti u slijedećim godinama praćenja.⁹

Estrogeni i progestageni

U brojnim je studijama otkriveno kako svi estrogeni i svi progestageni nisu jednaki. Molekularna međudjelovanja različitih supstancija mogu u organizmu imati različite učinke. Estrogeni konjskog podrijetla (CEE, *conjugated equine estrogens*) mješavina su različitih steroidnih spojeva dobivenih iz urina bređih kobila, dok je 17-beta estradiol endogeni ljudski hormon. Studijom je WHI ispitano samo jedan tip liječenja: 0,625 mg CEE u kombinaciji sa 2,5 mg MPA; riječ je o formulaciji s relativno visokom dozom hormona. Poznato je da drugi pripravci i kombinacije mogu polučiti drukčije učinke.

Progestageni medroksiprogesteron-acet (MPA) i noretisteron-acet (NETA) u mnogome se razlikuju. U eksperimentalnim studijama MPA je zakočio zaštitni učinak estrogena protiv ateroskleroze, dok NETA nije priječio taj povoljan učinak.¹⁵ Clarkson je sa suradnicima 1999. razmatrao razlike između MPA i NETA pregledavajući dostupne dokaze.¹⁶ Zaključio je kako MPA može pojačati napredovanje ateroskleroze, odlaganje LDL-kolesterola u aterosklerotičku naslagu, trombogeni potencijal plaka te otpornost na djelovanje inzulina. Također, Clarkson je zaključio da su ti učinci poglavito u svezi s MPA i nisu nađeni u drugih progestagena. Wagner je potvr-

dio to mišljenje u sličnome ispitivanju, dok je Sitruk-Ware otkrila kako ciklički ili kontinuirani dodatak MPA estrogenu smanjuje dilataciju krvnih žila za 50 posto, što nije slučaj s derivatima 19-nortestosterona (primjerice NETA).^{17,18} To je i dodatno istraživano u studiji Clarksona i suradnika sa samim 17-beta estradiolom i kombiniranim HNL-om.¹⁹ Rezultati su studije pokazali kako je nadomještanje estrogena u majmuna u postmenopauzi smanjilo koronarnu aterosklerozu, a dodatak MPA imao je suprotan učinak.

U drugoj studiji s majmunima Adams i suradnici pokazali su da je MPA spriječio preventivni učinak estrogena na aterosklerozu.²⁰ U majmuna liječenih samo uz pomoć CEE prosječna se veličina naslage smanjila za 72 posto u usporedbi sa skupinom koja je dobivala placebo i 74 posto u usporedbi sa skupinom koja je dobivala MPA. U studiji na kunićima NETA je nadopunio zaštitni učinak estrogena.²¹

Samsioe i suradnici pronašli su kako je niže dozirana kombinacija (1 mg 17-beta estradiola i 0,25 mg ili 0,5 mg NETA) tijekom 12 mjeseci znatno smanjila ukupni kolesterol, LDL-kolesterol i lipoprotein (a) u zdravih žena u postmenopauzi.²² Istraživači su zaključili kako NETA ima povoljan učinak na lipidni profil i da te promjene mogu smanjiti ili spriječiti aterosklerozu. Drugi važni čimbenik je proliferacija stanica glatkoga mišića krvnih žila, rani i kritični događaj u napredovanju ateroskleroze. Seeger i suradnici u ispitivanju *in vitro* pronašli su da MPA može prouzročiti proliferaciju stanica glatkih mišića krvnih žila, dok je NETA neutralan ili možda pospješuje povoljan učinak 17-beta estradiola.²³ Starije žene s visokim rizikom za kardiovaskularnu bolest mogu imati koristi od liječenja niskom dozom kombinacije 17-beta estradiola i NETA. U novom ispitivanju *Women's Hormone Intervention Secondary Prevention Pilot Study* (WHISP) u žena s nedavno preboljelim koronarnim incidentom, koje su dobile kombinaciju nižih doza 1 mg 17-beta estradiola i 0,5 mg NETA, nije bilo povećanja broja novih koronarnih događaja u sljedećih 12 mjeseci. Istraživači su zaključili da u žena s akutnim koronarnim sindromom takvo HNL može biti sigurno.²⁴

Učestalost se kardiovaskularne bolesti nastavlja povećavati širom suvremenog svijeta te naravno ugrožava i žene u postmenopauzi. Studija WHI pruža važne podatke u svezi s primjenom visoke doze CEE i MPA, poglavito u pretilih, starijih žena, no negativni rezultati glede učinka na KVB ne moraju biti primjenjivi za mnoge žene koje uzimaju drukčiji tip HNL-a. Novi podaci potvrđuju i potrebu ranijega početka i primjene drukčijih kombinacija HNL-a.²⁵ Niža doza 17-beta estradiola i NETA učinkovito otklanja menopauzalne simptome te vjerojatno ima i povoljan učinak u žena s povišenim rizikom za kardiovaskularne bolesti. Pažljivom procjenom individualnih potreba, bolesnice i liječnici mogu značajno povećati povoljne učinke kombinacije 17-beta estradiola i NETA, uz smanjenje sveukupnoga rizika.

M

LITERATURA

- Bush TL, et al. Cholesterol, Lipoproteins and Coronary Heart Disease in Women. *Clin Chem* 1988; 34:360-70.
- Stampfer MJ, Colditz GA. Oestrogen Replacement Therapy and Coronary Heart Disease: a Quantitative Assessment of the Epidemiologic Evidence. *Prev Med* 1991; 20:47-63.
- Brown D. First, Do the Trials. Then, Do the Harm. *Washington Post*. August 4, 2002:B1.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Oestrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women – Principal Results from the Women's Health Initiative Randomised Trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
- Manson JE, et al. Estrogen plus Progestogen and the Risk of Coronary Heart Disease. *NEJM* 2003; 349:523-34.
- Barret-Connor E, et al. Hormone Replacement Therapy, Heart Disease and Other Considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19:55-72.
- Hodis HN et al. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis. *Ann Intern Med* 2001; 135:939-53.
- The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of Estrogen or Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273:199-208.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal Hormone Use and Secondary Prevention of Coronary Events in the Nurses' Health Study. A Prospective, Observational Study. *Ann Intern Med* 2001; 135:1-8.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy: Heart and Oestrogen/Progestogen Replacement Study Follow-Up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:49-57.
- Clarkson TB. The New Conundrum: Do Estrogens Have Any Cardiovascular Benefits? *Int J Fertil Womens Med* 2002; 47:61-8.
- Grimes DA, Lobo RA. Perspectives on the Women's Health Initiative Trials of Hormone Replacement Therapy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1344-53.
- Herrington DM, et al. Statin Therapy, Cardiovascular Events and Total Mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105:2962-7.
- Archer D. WHI – a Critical Review. *NN Expert Meeting Madeira* Feb 2003.
- Adams MR, et al. Medroxyprogesteroneacetate Antagonizes Inhibitory Effects of Conjugated Equine Estrogen on Coronary Artery Atherosclerosis. *Art Throm and Vasc Bio* 1997; 17:217-21.
- Clarkson TB. Progestogens and Cardiovascular Disease: A Critical Review. *J Reprod Med* 1999; 44:180-4.
- Wagner JD. Rationale for Hormone Replacement Therapy in Atherosclerosis Prevention. *J Reprod Med* 2000; 45:245-58.
- Sitruk-Ware R. Progestins and Cardiovascular Risk Markers. *Steroids* 2000; 65:651-8.
- Clarkson TB, et al. Hormone Replacement Therapy and Coronary Artery Atherosclerosis: the Monkey Model. *Brit J Ob Gyn* 1996; 103:53-8.
- Adams MR, et al. Medroxyprogesterone Acetate Antagonizes Inhibitory Effects of Conjugated Equine Estrogen on Coronary Artery Atherosclerosis. *Art Throm and Vasc Bio* 1997; 17:217-21.
- Alexanderson P, et al. Norethindrone Acetate Enhances the Antiatherogenic Effect of 17 β -Estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 902:1116.
- Samsioe G, et al. Changes in Lipid and Lipoprotein Profile in Postmenopausal Women Receiving Low-Dose Combinations of 17 β -estradiol and Norethisterone Acetate. *Menopause* 2002; 9:335-42.
- Seeger H, et al. Effect of Medroxyprogesterone Acetate and Norethisterone Acetate on Serum-stimulated and Estradiol-inhibited Proliferation of Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells. *Menopause* 2001; 8:5-9.
- Stevenson JC. The Women's Hormone Interventions Secondary Prevention Pilot Study (WHISP). *British Menopause Society Annual Conference*, July 2003.
- Hodis HN et al. Hormone Therapy and the Progression of Coronary-Artery Atherosclerosis in Postmenopausal Women. *NEJM* 2003; 249:535-45.